

Aus der
Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Prof. Dr. med. Günter Stüttgen

**ENTWICKLUNG EINER ALLERGISCHEN
KONTAKTREAKTION AUF DNCB VOM
EKZEMTYP UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG VON
TUMORKRANKEN PATIENTEN**

Inaugural-Dissertation
zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Brigitte Rüssmann geb. Gustke
aus Berlin

1973

Aus der
Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Prof. Dr. med. Günter Stüttgen

**ENTWICKLUNG EINER ALLERGISCHEN
KONTAKTREAKTION AUF DNCB VOM
EKZEMTYP UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG VON
TUMORKRANKEN PATIENTEN**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Brigitte Rüssmann geb. Gustke
aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Günter Stüttgen

Korreferent: Professor Dr med. Immo Hoppe

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin



Promoviert am: 13.2.1973

Inhaltsverzeichnis:

A	Einleitung	S.: 4
B	Untersuchungen zur Sensibilisierbarkeit von Tumorkranken mit DNCB	10
I	Methodik der DNCB-Sensibilisierung am Menschen	10
II	Ergebnisse und Diskussion	12
	1. Sensibilisierungsrate bei Tumorkranken mit	
	a) verschiedenen Organtumoren	
	b) Tumoren des Reticulo-Histiocytären-Systems	
	c) malignem Melanom	
	2. Abhängigkeit des Sensibilisierungsergebnisses von	
	a) dem Tumorstadium	15
	b) der Art der Therapie	17
	c) Geschlecht und Alter	19
C	Quantitative Untersuchung der Immunglobuline bei Tumorkranken unter DNCB-Sensibilisierung	22
I	Methodik der Immunglobulin-Bestimmung im Serum	22
II	Ergebnisse und Diskussion	24
	1. Immunglobulinkonzentration bei Tumorkranken	25
	2. Einfluss der Therapie auf den Immunglobulingehalt	
D	DNCB-Sensibilisierung als analytischer Test bei Tumorkranken	28

E

Zusammenfassung	S.: 29
Literaturverzeichnis	30
Lebenslauf	36

A. Einleitung

Schon in früherer Zeit wurden zahlreiche Untersuchungen zur Sensibilisierbarkeit mit Dinitrochlorbenzol (DNCB) in Tierversuchen durchgeführt. Die Fragestellungen dieser Experimente richteten sich ausschliesslich auf die Pathogenese des Kontaktekzems und anderer damit zusammenhängender Fragen, wie die Penetration, die chemische Bindung an epidermogene Proteine und die Gruppenspezifität (9,10,11,12,16,25,28,31,36,37,38).

Die von WOLFF-EISENER (36) aufgestellte Theorie, dass das eigentliche Vollantigen erst durch eine Verbindung des percutan eingedrungenen Haptens oder dessen Stoffwechselprodukt mit einem Protein entsteht, konnte von LANDSTEINER (16) bestätigt werden. In neuerer Zeit hat sich insbesondere KLASCHKA (10,11,12) Fragen der Grundlagenforschung des Kontaktekzems gewidmet. So fand er z.B., dass ein Unterschied besteht in der Art der Test-Applikation. Bei epicutan und intracutan sensibilisierten Meerschweinchen verursachte die allergische Erfolgsreaktion eine epidermo-cutane, bei intravenös und intraperitoneal sensibilisierten Tieren dagegen eine cutane Reaktion.

In den letzten Jahren wurden Untersuchungen zur DNCB-Sensibilisierbarkeit am Menschen unter klinischen Gesichtspunkten angestellt. Im Zusammenhang mit der Tumorummunologie versucht man über die Auslösung eines Kontaktekzems mit DNCB Aussagen über immunologische Reaktionen vom Spättyp zu machen. Hierbei stehen Fragen der körpereigenen immunologischen Abwehr gegen Tumorzellen im Vordergrund, die nach heutigen Vorstellungen im wesentlichen immunkom-

petenten Lymphocyten obliegt. Daneben wird eine Tumorzellzerstörung durch Makrophagen sowie cytotoxische Antikörper zusammen mit Komplement diskutiert. Da dem lymphocytären System eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des allergischen Kontaktekzems zugesprochen wird, hat man die Vorstellung entwickelt, daß die Sensibilisierbarkeit mit einem starken und für den Patienten neuen Allergen eine Aussage über die Reaktionsfähigkeit des immunologischen Systems vom Spättyp zuläßt, und daß man bei Patienten mit malignen Tumoren durch die Sensibilisierungsfähigkeit einen Anhalt erhält, ob das Abwehrsystem bei bereits ausgeprägtem Tumor verschiedener Genese versagt hat, oder ob sich umgekehrt der wachsende Tumor hemmend auf die Immunzellfunktionen auswirken.

Von gleichem klinischen Interesse und mit den zitierten Vorstellungen verknüpft ist der Einfluss von Zytostatika auf immunologische Reaktionen.

Schon 1936 wurden von WEDROFF und DOLGOFF (37) Versuche mit DNCB am Menschen durchgeführt, wobei die Möglichkeit der spezifischen Sensibilität der Haut gegenüber einfachen chemischen Stoffen interessierte. In den letzten Jahren haben sich die Untersuchungen an Kranken mehr und mehr klinisch-immunologischen Gesichtspunkten mit dem Schwerpunkt auf die Tumorummunologie zugewandt. Dabei hat sich DNCB als geeignete Testsubstanz erwiesen. Es ist ein starkes Allergen und in der Regel ist kein Patient vorher mit dieser Substanz in Berührung gekommen.

Über die Allergisierungsquote Gesunder mit DNCB liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Die Ergebnisse verschiedener Autoren sind in Tabelle I zusammengefaßt.

Tabelle I

Sensibilisierungsrate bei Gesunden

Autoren	Gesamt- zahl	positive Reaktion	negative Reaktion	% positive Reaktion
EPSTEIN 1965 (8)	32	21	11	66
EPSTEIN 1965 (8)	657	452	205	69
LEVIN 1964 (17)	16	12	4	75
LOWNEY 1968 (18)	96	77	23	80

Die Methodiken der Sensibilisierung der meisten Arbeitskreise unterscheiden sich in der Applikationstechnik, in der Konzentration der Testsubstanz und im Zeitintervall zwischen Auslösung der toxischen und allergischen Erfolgsreaktion.

Die Bedeutung methodischer Faktoren auf die Allergisierbarkeit konnte LOWNEY (18) mit folgender Versuchsanordnung zeigen. Er sensibilisierte verschiedene Personengruppen nach unterschiedlichen Methoden, die im wesentlichen variierten zwischen der Gabe hoher toxischer Dosen ($2 - 4 \times 1 \text{ mg}$) und der Gabe vieler kleiner subtoxischer Dosen (50γ tägl. 30 - 40 Tage lang), die jeden

Tag erneut appliziert wurden. Dabei konnte der Autor herausfinden, daß die örtliche Applikation einer grossen Menge DNCB zu höheren Sensibilisierungsquoten (16/16) an Patienten führte, als die stufenweise Sensibilisierung durch eine Serie von Applikationen von unterschwelligen Mengen von DNCB (6/16).

Über den Einfluß von Zytostatika auf die Sensibilisierbarkeit Gesunder mit DNCB liegen unterschiedliche Befunde vor. So fanden MAIBACH und EPSTEIN (21) bei Behandelten (100 mg Azathioprin (Imurel)/die) eine Sensibilisierungsrate von 73 %, die damit der von Unbehandelten entsprach. Andere Arbeitsgruppen fanden im Tierversuch eine verminderte Sensibilisierbarkeit unter Zytostatikagaben (22, 25, 35).

Während Kranke mit Psoriasis vulgaris nach Untersuchungen von MAIBACH und EPSTEIN (8) nur in 42 % (5/13) mit DNCB allergisierbar sind, trifft dies in noch geringerem Maße unter Zytostatika zu. Mit Zytostatika behandelte Psoriatiker (100 mg Azathioprin (Imurel)/die) sind wesentlich weniger allergisierbar mit dieser Verbindung. Die Sensibilisierbarkeit liegt bei 15 % (4/26). EPSTEIN und MAIBACH vertreten deshalb die Ansicht, daß Psoriatiker an einem relativen Block des immunologischen Systems leiden, welches die Spättypüberempfindlichkeit überwacht. Dieser Block wird durch Zytostatika noch vervollständigt und manifestiert sich in dem Unvermögen, eine neue Kontaktüberempfindlichkeit zu induzieren.

DEPAOLI (4) fand zwischen Gesunden und Psoriatikern Unterschiede in der Latenzzeit der Sensibilisierung. Im Ruhestadium der Psoriasis (11 Pat.) war die Latenzzeit

der Sensibilisierung gegenüber Gesunden verdoppelt (14 - 33 Tage), während im floriden Stadium kein Unterschied gegenüber Gesunden bestand (11 - 17 Tage).

Nur erwähnt werden sollen Untersuchungen über die Sensibilisierungsrate mit DNCB von Patienten mit rheumatoider Arthritis (5) und Sarkoidose (6). Während bei der ersten Gruppe die Allergisierbarkeit gegenüber Gesunden statistisch nicht signifikant verändert ist, sind Kranke mit Sarkoidose nur in 35 % (8/23) sensibilisierbar.

Das Hauptinteresse der Untersuchungen über die Abweichungen der DNCB-Sensibilisierbarkeit am Menschen gilt neuerdings Patienten mit malignen Tumoren.

In einer von LEVIN und SOUTHAM (17) durchgeführten Studie an Tumorkranken wurde DNFB als Allergen verwandt. Die Gruppe der Krebskranken umfaßte verschiedene Tumore, darunter 23 Adenokarzinome in verschiedenen Stadien, außer Lymphomen. Diese Patienten erhielten keine Therapie 8 Wochen vor und während der Studie. Die Gruppe der Lymphome umfaßte 13 Patienten mit Morbus Hodgkin, Lymphosarkomen, myeloischer und lymphatischer Leukämie und Myelomen. Der Allgemeinzustand dieser Patienten war besser als der der Krebskranken. Die meisten Patienten dieser Gruppe wurden jedoch behandelt (Chemotherapie und/oder Bestrahlung). Die Krebskranken waren in 23 % (10/44) sensibilisierbar, Patienten der Lymphom-Gruppe nur in 11 % (2/19).

Im Vergleich zu der letzteren Krankheitsgruppe fand EPSTEIN (7) bei Patienten mit Krankheiten des "Lympho-Leukämie-Komplexes" bei Weißen eine höhere Sensibilisierungsrate von 31 % (5/16). Ein Teil dieser Kranken stand unter Behandlung (Bestrahlung, Radioisotopen und Corticoide). Erwähnenswert dürfte aus dieser Studie (7) der Befund sein, daß gegenüber der weißen Bevölkerung bei Farbigen (amerikanische Neger) die Sensibilisierungsrate sowohl bei Gesunden als auch bei Kranken mit dem "Lympho-Leukämie-Komplex" um ca. 20 % geringer war.

Patienten mit Morbus Hodgkin zeigten in 73 % (32/44) positive Reaktionen auf DNCB, wobei jedoch die Allergisierbarkeit in den verschiedenen Stadien unterschiedlich war: im Stadium I und II 82 % positive Reaktionen und im Stadium II und IV 56 % positive Reaktionen auf DNCB (BROWN et al 3).

AISENBERG (1) fand bei über 2 Jahre bestehenden inaktiven Morbus Hodgkin eine normale Sensibilisierungsquote, dagegen Anergie bei aktiver Lymphogranulomatose.

In einer über längere Zeit durchgeführten Studie stellten KAPLAN et al. (13) fest, daß viele Patienten mit malignen Lymphomen auf DNCB negativ reagieren. Bei erfolgreich bestrahlten Patienten wurden jedoch danach in zunehmendem Maße die Reaktionen positiv, besonders mit zunehmendem Intervall nach der Behandlung.

In ihrem Trend übereinstimmende Sensibilisierungsraten mit den zuletzt zitierten Arbeitskreisen erzielten auch MORTON et al (24) bei Kranken mit verschiedenen Tumoren.

B. Untersuchungen zur Sensibilisierbarkeit von Tumorkranken mit DNCB

I. Methodik der DNCB-Sensibilisierung am Menschen

DNCB (MERCK, Darmstadt) wurde auf allergene Wirksamkeit durch Sensibilisierung beim Meerschweinchen geprüft. Nach diesen Vorversuchen, die eine der Literatur entsprechende Sensibilisierungsrate aufweisen, müßte beim Menschen zur Sensibilisierung eine 5 %ige DNCB-Lösung in Aceton verwendet werden. Wegen der Flüchtigkeit des Acetons wurde die Lösung häufig neu angesetzt. Nach Entfettung mit Äther wurde mit einer Pipette ein Tropfen = 0,03 ml (= 1.500 Gamma) dieser Lösung auf die Außenseite eines Oberarmes aufgetragen und mit einem Pinsel über eine Fläche von ca. 2 x 2 cm (3 dicht nebeneinander angeordnete Pinselstriche) verteilt und die Stelle nach Antrocknen mit einem Uhrglasverband bedeckt. Da erfahrungsgemäß unter dieser Dosis die toxischen Reaktionen bei einigen Patienten sehr stark ausfielen, gingen wir dazu über, die Stelle mit Ultralan-Pflaster abzudecken, wodurch die primäre toxische Reaktion deutlich geringer ausfiel. Nach 48 Stunden wurde der Verband entfernt; alle Patienten zeigten eine primär toxische Reaktion.

Gleichzeitig wurde auf einer anderen Stelle des gleichen Armes die Konzentration, die zur späteren Auslösung der allergischen Reaktion verwendet wurde, aufgetragen. Damit konnte später ein durch eine toxische Reaktion positiv vorgetäushtes Ergebnis ausgeschlossen werden. Die zur Auslösung verwandte Konzentration, 1 Tropfen

= 0,03 ml aus einer Pipette einer 0,15 %igen DNCB-Lösung in 70 %igem Alkohol (=45 Gamma) erwies sich nur in einem Fall als "toxisch". Der Versuch der Auslösung der allergischen Erfolgsreaktion wurde in der Regel 14 - 20 Tage nach der Sensibilisierung unter Plastikfolie vorgenommen. Die Reaktion wurde erstmals nach 24 Stunden abgelesen. Das Maximum der positiven Reaktion lag bei 48 Stunden bis 72 Stunden.

Die primären toxischen Reaktionen zeigten eine flächenhafte, flach rote Papel mit z.T. Schuppung und es bestand kein Juckreiz. Dagegen traten bei der allergischen Erfolgsreaktion Rötung und fast ausnahmslos Papulovesikeln und Juckreiz auf, es bestand also das Bild des typischen Kontaktekzems. Nur bei klinisch eindeutigen kontakttypallergischen Reaktionen mit angedeuteter Rötung und fraglichem Juckreiz wurden ebenso wie bei allen negativen Reaktionen mindestens einmal die Auslösungsreaktion wiederholt.

II. Ergebnisse und Diskussion

1. Sensibilisierungsrate bei Tumorkranken mit
 - a) verschiedenen Organtumoren
 - b) Tumoren des Reticulo-Histiocytären-Systems
 - c) malignen Melanomen

Von den 73 untersuchten Patienten standen 17 vor und während der Testung unter hoher zytostatischer Therapie, meist in Kombination mehrerer Präparate gleichzeitig (Endoxan, Velbe, 5-Fluoruracil), 3 Patienten erhielten eine Betatronbestrahlung. Bei den anderen 53 Tumorpatienten wurde der Primärtumor und gegebenenfalls auf Metastasen verdächtige Lymphknoten operativ entfernt. Die Patienten befanden sich in einem guten Allgemeinzustand und waren nicht mehr in stationärer Behandlung.

Wie aus Tabelle II zu ersehen ist, wurde bei der Gesamtzahl der Tumorkranken eine Sensibilisierungsrate von 24 % erreicht. Läßt man die Gruppe der RHS-Tumoren und der Melanome unberücksichtigt, so zeigten von 52 Patienten mit verschiedenen Tumoren 11 eine positive Reaktion, was einer Quote von 21 % entspricht. Dieses Ergebnis stimmt mit den Werten, von LEVIN und SOTHAM (17) überein.

Tabelle II

Sensibilisierungsrate bei Patienten mit malignen Tumoren unterschiedlicher Genese

	Gesamt- zahl	positive Reaktion	negative Reaktion	% positive Reaktion
alle Tumore	73	18	55	24
verschiedene Tumore	52	11	41	21
maligne Melanome	12	7	5	59
RHS-Tumore (unter Zytostatika)	9	0	9	0

Bemerkenswert ist, daß Patienten mit Tumoren des Ret.-Hist.-Systems nicht sensibilisierbar waren. Die Kranken standen unter hoher zytostatischer Therapie, vornehmlich unter gleichzeitiger Gabe mehrerer Zytostatika. Während in den meisten Fällen keine hochgradige Leukopenie vorlag, waren im weißen Blutbild bei vielen Kranken pathologische Zellen vorhanden.

Es stellt sich nun die Frage, inwieweit diese unterschiedlichen Ergebnisse in der Art des Tumors oder der zytostatischen Therapie zu suchen sind. Der Einfluß von Strahlen und Zytostatika soll später eingehender diskutiert werden. Es erscheint möglich, daß der Immunabwehrapparat durch pathologische Veränderungen im RHS selbst in Mitleidenschaft gezogen wird oder sogar völlig zum Erliegen kommen kann.

In der Literatur werden unterschiedliche Werte für den Sensibilisierungserfolg bei RHS-Tumoren angegeben. SOUTHAM (33) und LEVIN (17), ebenso ROSTENBERG (27) fanden auch eine verminderte Sensibilisierbarkeit bei Tumoren des lymphatischen Systems (11 %). Die Ergebnisse dieser Autoren sind mit den eigenen Untersuchungen insoweit vergleichbar, als die untersuchten Patienten zur Zeit der Sensibilisierung unter zytostatischer Therapie standen. Auffallend ist die hohe Sensibilisierungsrate, die EPSTEIN (7) mit 31 % gefunden hat. Vergleicht man die getesteten Personen, so stellt man fest, daß von 27 Patienten, die EPSTEIN untersuchte, 15 klinisch erscheinungsfrei waren und keine Behandlung erhielten. Daraus ist zu schließen, daß neben der zytostatischen Therapie und der Art des Tumors noch das Krankheitsstadium für die DNCB-Sensibilisierbarkeit berücksichtigt werden muß. Darauf wies SOUTHAM bereits hin. Er fand aber auch bei anderen Tumoren eine Abhängigkeit der Sensibilisierungsrate von dem Stadium der Erkrankung.

Auch BROWN-HAYNES (3) und AISENBERG (1) berichten von abnehmenden Sensibilisierungsquoten bei Kranken mit Morbus Hodgkin bei Fortschreiten der Krankheit. Beide Autoren erreichten sogar beim "ruhenden Hodgkin" ein Ergebnis, das vergleichbar ist mit den Werten bei Gesunden. Bei Patienten mit ausgeprägtem Krankheitsbild weichen ihre Sensibilisierungsraten dagegen erheblich von einander ab. AISENBERG erreichte bei keinem seiner 40 Patienten eine positive Reaktion, während BROWN-HAYNES im Stadium II - IV eine Sensibilisierbarkeit von 56 % angeben.

Bemerkenswert ist, daß bei den genannten Arbeiten diejenigen überwiegen, die eine relativ niedrige Sensibilisierungsrates bei fortgeschrittenen RHS-Tumoren angeben. Inwieweit die Spezifität des Tumors, das Krankheitsstadium oder die zytostatische Therapie eine Priorität in der Ursache der verminderten Sensibilisierbarkeit haben, ist nicht ausreichend zu trennen.

Vorgreifend auf noch folgende Erörterungen kann aber gesagt werden, daß die zytostatische Therapie unter Verwendung des von EPSTEIN angegebenen Präparates und Dosierung gemessen an der DNCB-Sensibilisierung, die immunologischen Zellfunktionen nicht beeinflußt. Da der Einfluß hoher Dosen verschiedener Zytostatika auf die Sensibilisierbarkeit Gesunder aus verständlichen Gründen nicht untersucht ist, muß diese Frage weiterhin offen bleiben.

Offen bleibt noch, inwieweit die Organspezifität des Tumors und das Krankheitsstadium Einfluß auf die niedrigen Sensibilisierungsraten haben. Daß die Art des Tumors mit als ursächlich anzusehen ist, ergibt sich aus der Tatsache, daß bisher bei Patienten in fortgeschrittenem Stadium mit verschiedenen Organtumoren eine derartige niedrige Sensibilisierung wie bei den RHS-Tumoren nicht beschrieben wurde. Allerdings stehen für die verschiedenen Organtumore umfassende Untersuchungen über die Beziehung zwischen Stadium des Tumors und der Sensibilisierbarkeit noch aus.

2. Abhängigkeit des Sensibilisierungsergebnisses von dem Tumorstadium

Die bestehende Abhängigkeit des Sensibilisierungsergebnisses vom Krankheitsstadium, auf die bei den RHS-Tumoren hingewiesen wurde, kann durch eigene Untersuchungen bei Melanompatienten bestätigt werden.

Patienten im Frühstadium des Melanoms liessen sich häufiger sensibilisieren. Von 7 Patienten zeigten 5 eine positive Reaktion. Dieses Ergebnis entspricht dem Wert bei Gesunden. Mit Fortschreiten der Erkrankung nimmt die Sensibilisierungsrate ab, wie Tabelle III zeigt.

Tabelle III

Abhängigkeit der Sensibilisierungsrate von dem Stadium des Tumors bei Patienten mit malignem Melanom

maligne Melanome	Gesamt- zahl	positive Reaktion	negative Reaktion
Stadium I - III	12	7	5
Stadium I	7	5	2
Stadium II	2	1	1
Stadium III	3	1	2

Untersuchungen von Solowey (34) bestätigen diese Beobachtungen. Der Autor konnte eine verminderte Sensibilisierbarkeit bei Patienten mit Metastasen verschiede-

ner Tumore gegenüber denen mit solitärem Tumor feststellen.

Bemerkenswert und gleichzeitig das Vorangegangene bestätigend ist das Sensibilisierungsergebnis, das bei Patienten, die 5 Jahre überlebt haben, erreicht wurde. Von 11 Personen ließen sich 6 gegen DNCB allergisieren (Tab.IV).

Tabelle IV

Sensibilisierungsrate bei Patienten die die 5 Jahresgrenze überschritten haben

	Gesamt- zahl	positive Reaktion	negative Reaktion	%
Pat. mit er- reichter 5 Jah- resgrenze	11	6	5	55

Dieser Befund steht in Einklang mit den Resultaten von KAPLAN et al. (13), die bei erfolgreich bestrahlten Patienten mit malignen Lymphomen mit zunehmendem Intervall nach der Bestrahlung wieder ein positives Ergebnis des Testes fanden. Es ist noch ungeklärt, ob die mangelnde Sensibilisierbarkeit Tumorkrankter im fortgeschrittenem Stadium so zu erklären ist, daß sich der ausbreitende Tumor selbst hemmend auf die Immunzellfunktionen auswirkt (27) oder ob umgekehrt bei bereits ausgeprägtem Tumor verschiedenster Genese das Abwehrsystem des Organismus versagt hat.

Abhängigkeit des Sensibilisierungsergebnisses von der Art der Therapie

Wie erwähnt, ist der Einfluß von Zytostatika auf die DNCB-Sensibilisierbarkeit noch nicht ausreichend untersucht.

Im Tierversuch wurde von verschiedenen Autoren eine hemmende Wirkung der Zytostatika auf die Sensibilisierung mit DNCB beschrieben (22,23,32,35).

Bei Untersuchungen am Menschen fand die Arbeitsgruppe um MAIBACH bei Gesunden, daß die Einnahme von 100 mg Imurel (Azathioprin) keinen Einfluß auf die Sensibilisierbarkeit mit DNCB hat. Die Werte der Autoren entsprachen der Sensibilisierungsrate von Unbehandelten (73 %). Die Testpersonen wurden dabei erst sensibilisiert, nachdem sie 6 Wochen lang in angegebener Weise täglich behandelt worden waren. Diese Dosis wurde über die ganze folgende Untersuchungszeit weitergegeben.

Auf die Bildung der freien Antikörper konnte dagegen eine hemmende Wirkung der Zytostatika nachgewiesen werden. EPSTEIN (21) berichtet, daß ein normaler Antikörpertiter nach Verabreichung von Pest-Vakzine zu finden ist, daß aber nach einer Boosterung der Titeranstieg ausbleibt. SANTOS (29) konnte sogar ein völliges Fehlen von Antikörpern gegen Vi-Antigene von E.coli feststellen. LYTTON (19) erreichte das gleiche Ergebnis nach Immunisierung mit Tetanustoxoid.

Eigene Untersuchungen zeigen eine unterschiedliche Sensibilisierbarkeit der Patienten, die nur eine Operation als Therapie erhalten haben gegenüber denen, die noch zusätzlich oder ausschließlich eine zytostatische oder Strahlentherapie erfahren haben.

Tabelle V

Sensibilisierungsrate bei Tumorkranken mit und ohne
cytostatische Therapie oder Bestrahlung

	Gesamt- zahl	positive Reaktion	neagtive Reaktion	%
verschiedene Tumore ohne Therapie	53	16	37	30
verschiedene Tumore mit cytostatischer Therapie oder Bestrahlung:	20	2	18	10
a. RHS-Tumore	9	0	9	
b. nicht RHS-Tumo- re	11	2	9	18

Dies Ergebnis täuscht jedoch, wenn man die Gruppe der Behandelten nur als Gesamtheit betrachtet, da sich in ihr auch die Patienten mit den RHS-Tumoren befinden. Trennt man diese Kranken von der Gesamtzahl, so ergibt

sich eine Erfolgsquote von 18 % für die anderen Tumorarten gegenüber 30 % bei den nur operativ Behandelten, damit besteht nur noch eine Differenz von 12 % im Gegensatz zu 20 %.

Diese 12 % Unterschied der Ergebnisse kann aber nicht unbedingt dahingehend gewertet werden, daß zytostatisch behandelte Patienten sich weniger sensibilisieren lassen als nicht behandelte. Die Gruppe der Untersuchten ist sehr klein gewesen, so ist es durchaus möglich, daß sich das Ergebnis durch weitere Untersuchungen noch ändert. Es kann daher nur gesagt werden, daß sich von 53 nicht behandelten Patienten mit verschiedenen Tumoren 16 (30 %) eine positive Reaktion auf DNCB zeigten, mit Zytostatika oder Strahlen behandelte Patienten sich in 18 % der Fälle allergisieren liessen.

Abhängigkeit des Sensibilisierungsergebisses von Alter und Geschlecht

Inwieweit das Alter die Sensibilisierbarkeit verändert, ist aus den erhaltenen Ergebnissen nur mit Vorsicht zu beurteilen.

Wie Tabelle VI zeigt, lassen sich zwar Patienten unter 50 Jahren um 9 % besser sensibilisieren als die über 50 Jahren. Es sind die Gruppen unter 50 und über 70 Jahren jedoch zu klein, und damit ist die Aussage als noch nicht endgültig anzusehen.

Tabelle VI

Altersabhängigkeit der Sensibilisierungsrate

Patienten mit verschiedenen Tumoren nach Alter aufgliedert	Gesamtzahl	positive Reaktion	negative Reaktion	%
30 - 40 Jahre	14	5	9	35
50 - 69 Jahre	47	12	35	26
70 - Jahre	12	3	9	25

LEVIN (17) hat statt des Alters den Allgemeinzustand als Beziehungspunkt gewählt. In seiner Untersuchung zeigte sich eine deutliche Abnahme der Sensibilisierungsrate bei "hinfälligen" Patienten. SMITH et al. (30) konnte dagegen bei jungen sowie bei alten gesunden Testpersonen die gleiche Empfindlichkeit gegenüber DNCB finden.

Betrachtet man die Geschlechtsverteilung der Sensibilisierungsergebnisse, so kann kein Unterschied in der Allergisierbarkeit gegen DNCB bei Frauen gegenüber Männern festgestellt werden.

Tabelle VII

Geschlechtsabhängigkeit der Sensibilisierungsrate

Patienten mit ver- schiedenen Tumoren nach Geschlecht auf- gegliedert	Gesamt- zahl	positive Reaktion	negative Reaktion	%
Frauen	44	11	33	25
Männer	29	7	22	25

Diese Beobachtung stimmt mit der überein, die WEDROFF (38) bei Ekzematikern machte. LEVIN und SOUTHAM (17) beschreiben jedoch eine bessere Sensibilisierbarkeit bei Frauen.

C. Quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei Tumorkranken unter DNCB-Sensibilisierung

Die quantitative Bestimmung der Immunglobulinklassen IgA, IgG und IgM sollte dazu dienen, ob sich ein Anhalt dafür ergibt, daß bei verschiedenen Tumoren unterschiedlicher Ausprägung entweder ein partieller oder totaler Immunglobulinmangel oder eine teilweise bzw. gesamte Vermehrung der Immunglobulinklassen festzustellen ist. Derartige Konstellationen dürften klinisch wichtig sein. Bisher haben nur immunglobulinbildende Tumore (Plasmozytom) diagnostische Bedeutung erlangt.

I. Methodik der Immunglobulin-Bestimmung im Serum

Die Immunglobuline wurden im Serum von 29 Patienten mit verschiedenen malignen Tumoren vor und nach der Sensibilisierung mit DNCB quantitativ bestimmt. Es handelte sich jeweils um Einzelbestimmungen ohne Verlaufskontrolle, die aus technischen Gründen nicht möglich war.

Von den 29 Patienten erhielten 21 während der Untersuchungen, außer der operativen Entfernung des Primärtumors, keine weitere Therapie. 3 Personen bekamen eine Betastronbestrahlung, 5 erhielten Zytostatika (Endoxan, 5-Fluoruracil).

Die Bestimmung der Immunglobuline IgA, IgG und IgM wurde in Anlehnung an die von MANCINI et al (20) angegebenen Technik mit Partigenplatten der Firma Behringwerke durchgeführt. Die Werte wurden über die Berechnung der Präzipitationsfläche bestimmt. Es wurde mit drei Standardseren eine Eichkurve aufgestellt;

daran wurden dann die entsprechenden Immunglobulinwerte abgelesen.

Die Beurteilung der Werte wurde auf die bekannten mittleren Normalwerte bezogen:

IgA	= 210 mg%
IgG	= 1250 mg%
IgM (Männer)	= 125 mg%
IgM (Frauen)	= 165 mg%.

II. Ergebnisse und Diskussion

Bei Tumorpatienten zeigte sich in allen 3 Klassen der Immunglobuline keine größere Abweichung von den Normalwerten.

IgA lag mit 242 mg % über dem als Bezugspunkt angegebenen Mittelwert. IgG zeigte mit 1320 mg % nur einen geringen Unterschied. IgM betrug bei Frauen 184 mg % und bei den Männern 137 mg %, damit liegen die Werte auch etwas über dem normalen Mittelwert. Da die Immunglobuline in ihren Konzentrationen eine große Schwankungsbreite aufweisen und Werte für IgA von 90 - 450 mg %, IgG von 800 - 1800 mg % und IgM für Männer von 60 - 250 mg %, für Frauen von 70 - 280 mg % noch als normal anzusehen sind, kann der Immunglobulinspiegel bei Patienten mit malignen Tumoren nicht als verändert angesehen werden.

Tabelle VIII (s. nächste Seite)

Da die Sensibilisierung eine allergische Reaktion vom Spättyp auslöst, dürfte sich der Gehalt an freien Antikörpern während der Bildungsphase lymphozytärer Zellen nicht ändern, ebenso auch keine Beziehung zum Sensibilisierungsergebnis bestehen.

Wie aus Tabelle VII zu ersehen ist, zeigte IgA einen Anstieg von 9 % nach der Sensibilisierung. Der IgG Wert stieg um 7 % an und IgM blieb bei den Frauen nahezu gleich, bei den Männern war er um 26 % höher als vorher. Diese Differenzen können jedoch nicht als sig-

Konzentration der Immunglobuline im Serum bei Tumorkranken
vor und nach der Sensibilisierung mit DNCB

Gruppe	IgA		IgG		IgM	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
alle Tumorpationen	242	261	1320	1403	♀ 184	186
	(115	124)	(105	112)	· (112	% 103)
					♂ 145	mg% 178
					(116	% 142)
Patienten mit positiver Reaktion auf DNCB	234	256	1335	1381	♀ 190	187
	(111	122)	(111	110)	(115	mg% 113)
					♂ 155	mg% 180
					(124	% 144)
Patienten mit negativer Reaktion auf DNCB	265	266	1304	1427	♀ 179	185
	(126	126)	(104	113)	(109	mg% 112)
					♂ 136	mg% 177
					(109	% 142)

nifikanter Unterschied der Immunglobuline vor und nach der Sensibilisierung angesehen werden. Auch der Ausfall der Sensibilisierung beeinflusst, wie zu erwarten, die einzelnen Konzentrationen nicht, wie aus Tabelle VIII sehr deutlich hervorgeht.

Diese Ergebnisse besagen aber nicht, daß Tumorpatienten keine Schwäche oder Störung in der Immunglobulinsynthese haben. Es kann die Bildung der humoralen Antikörper zur Erhaltung des Grundspiegels noch nicht beeinträchtigt sein, wobei aber die Leistungsfähigkeit bei Stimulation stark vermindert ist. Diese Annahme wird von SOLOWEY et al (34) für Patienten mit RHS-Tumoren bestätigt. Die Arbeitsgruppe fand einen verminderten Anstieg der Antikörper nach Boosterung mit verschiedenen Allergenen (Diphtherietoxoid, Histoplasmin, Coccidioidin). HUGHES und LYTTON (19) machten ähnliche Beobachtungen. Sie beschrieben auch für Tumore anderer Organe einen niedrigen Titeranstieg auf eine Boosterung mit Tetanustoxoid.

Einfluß der Therapie auf die Immunglobulinkonzentration

Der immunsuppressive Effekt von Zytostatika und ionisierenden Strahlen gilt heute als gesichert. Inwieweit sich die Wirkung auch auf den individuellen Antikörperspiegel bezieht, darüber besteht noch weiterhin Unklarheit.

BLÄKER (2) beobachtete bei Kindern mit malignen Tumoren die Konzentration der Immunglobuline über 2 Monate. Dabei konnte ein deutlicher, für jedes Zytostatikum verschieden großer Abfall der IgG und IgM-Fraktion festge-

stellt werden. Diese Wirkung trat ungefähr 1 Monat nach Therapiebeginn auf. Die Arbeitsgruppe KLEMM et al (14) konnte dagegen bei Patienten, die eine Radiokobaltbestrahlung erhielten, keine signifikante Veränderung während einer Beobachtungsdauer in 10 Wochen feststellen. Eigene Untersuchungen ergaben ebenfalls, daß die Immunglobuline unter immunsuppressiver Therapie nicht auffällig verändert waren.

Tabelle IX

Immunglobulinkonzentration bei Tumorkranken mit und ohne zytostatischer Therapie oder Bestrahlung

	IgA	IgG	IgM
29 Patienten mit verschiedenen malignen Tumoren	242 mg% (115 %)	1320 mg% (105 %)	184 mg% ♀ (112 %) 145 mg% ♂ (116 %)
21 Patienten mit verschiedenen Tumoren ohne Therapie	241 mg% (114 %)	1435 mg% (118 %)	164 mg% ♀ (99 %) 130 mg% ♂ (104 %)
8 Kranke mit verschiedenen Tumoren unter Therapie mit Zytostatika und Betatronbestrahlung	270 mg% (129 %)	1087 mg% (87 %)	124 mg% ♀ (75 %) 210 mg% ♂ (168 %)

Die Werte von IgG und IgM liegen zwar im unteren Normbereich, doch können sie nicht als vermindert bezeichnet werden. Der hohe IgM-Wert der männlichen Patienten mit Therapie kann nicht als repräsentativ für diese Gruppe gewertet werden, da einmal nur 2 Testpersonen zur Verfügung standen und zum anderen einer der Patienten eine Makroglubulinämie hatte, die den Wert fälschlicherweise sehr hoch erscheinen läßt.

Da bei den Patienten keine Verlaufskontrolle durchgeführt werden konnte, kann eine Aussage nur für den Zeitpunkt der Untersuchung gemacht werden. Da diese in den ersten 3 - 4 Wochen der Behandlung erfolgte, ist nicht auszuschließen, daß in späterer Zeit noch ein Absinken der Konzentration zu finden gewesen wäre.

Diese Ergebnisse entsprechen den Beobachtungen, die MAIBACH und EPSTEIN (31) gemacht haben. Sie stellten noch eine normale Primärantwort auf exogene Stimulation der humoralen Antikörper unter einer Imuran-Behandlung fest. Erst bei der Boosterreaktion wurde die Schwäche im Immunsystem sichtbar.

Insgesamt kann gesagt werden, daß die Gesamtmenge der freien Antikörper bei Tumorpatienten mit immunsuppressiver Therapie noch normal ist, die Leistungsfähigkeit des Abwehrapparates nach Untersuchungen anderer Autoren aber vermindert ist. Ob der Tumor als Ursache anzusehen ist oder umgekehrt die herabgesetzte Antikörperbildung unter Belastung erst das Wachsen eines Tumors ermöglicht, kann nicht entschieden werden.

D. DNCB-Sensibilisierung als analytischer Test bei Tumorkranken

Insgesamt erscheint die Methode der Sensibilisierung mit DNCB geeignet als analytischer Test für klinische Untersuchungen des immunologischen Systems vom zellvermittelten Typ bei Tumorkranken.

Daß bei zukünftigen Untersuchungen insbesondere eine weitere Differenzierung des Patientenkollektivs nach Tumorarten, Stadien, Therapie usw. stärker berücksichtigt werden sollten, ergibt sich aus den Ausführungen. Ebenso notwendig ist die Durchführung der Tests nach einer standardisierten Methodik. Vielleicht wird es dann einmal möglich sein, die Leistungsfähigkeit des immunologischen Systems zur Beurteilung der Prognose eines Tumorkranken mit heranzuziehen.

Inwieweit sich mit diesem Verfahren gleichzeitig ein unspezifischer immuntherapeutischer Effekt erzielen läßt, kann im Augenblick für die verschiedenen Organtumoren nicht beurteilt werden, gilt jedoch für einige Hauttumore als gesichert. KLEIN et al. (15) konnte Basaliome und Praecancerosen der Haut durch Sensibilisierung mit DNCB zur Rückbildung bzw. zum völligen Verschwinden bringen. RATNER und WALDORF (26) konnten nach Behandlung von Mykosis fungoides-Herden mit DNCB eine Rückbildung der behandelten Knoten beobachten.

E. Zusammenfassung

Nach der Zusammenstellung einiger Ergebnisse über die Sensibilisierbarkeit des Menschen mit Dinitrochlorbenzol aus der Weltliteratur kann aufgrund eigener Untersuchungen festgestellt werden, daß in analytischer Sicht die DNCB-Sensibilisierung beim Menschen die Aussage ermöglicht:

Patienten mit malignen Tumoren lassen sich in geringerem Maße gegen DNCB sensibilisieren als Gesunde.

Unter massiver Zytostatikadosis läßt sich eine DNCB-Sensibilisierung bei Patienten mit RHS-Tumoren nicht ermöglichen.

Bei Patienten mit malignen Melanomen ist das Entwicklungsstadium der Geschwulst für die Erfolgsquote der Sensibilisierung von Wichtigkeit.

Nach erreichter 5-Jahresgrenze nimmt bei Tumorkranken die Sensibilisierungsrate wieder zu.

Jüngere Tumorkranke lassen sich häufiger sensibilisieren als Patienten über 50 Jahre.

Das Geschlecht des Kranken hat keinen Einfluß auf die Sensibilisierbarkeit.

Weiterhin konnte festgestellt werden:

Patienten mit malignen Tumoren zeigen unter der DNCB-Sensibilisierung keine quantitativen Veränderungen der Immunglobuline IgA, IgG und IgM.

Literaturverzeichnis

1. Aisenberg, A.C.

Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease

J.Clin.Invest. 41, No. 11 1964 - 1970 (1962)

2. Bläker, F., G. Fischer und G. Landbeck

Quantitative Analyse der Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) während zytostatischer Behandlung

Dtsch.med.Wochenschrift 91, 2259 - 2262 (1966)

3. Brown, R., H. Haynes, H. Foley and H. Godwin

Immunologic evaluation of untreated Hodgkin's diseases

Proc.Am.Assoc.Cancer Res. 8, Apr. (1967)

4. Depaoli, M.

Über die toxische Reaktion und die Sensibilisierung gegen 2,4-Dinitrochlorbenzol bei Psoriasis-kranken

Hautarzt 4, 319 - 320 (1953)

5. Epstein, W., Jessar, R.A.

Contact-type delayed hypersensitivity in patients with rheumatoid arthritis

Arthritis and Rheumatism 2, 178 - 181 (1959)

6. Epstein, W., R.I. Mayck

(introduced by C.M. MacLeod)

Induction of allergic contact dermatitis in patients with sarkoidosis

Proc.Soc.exp.Biol.Med. 96, 786 - 787 (1957)

7. Epstein, W.
Induction of allergic contact dermatitis in patients
with the lymphoma-leukemia complex
J.invest.Derm. 30, 39 - 40 (1958)
8. Epstein, W. and H. Maibach
Immunologic competence of patients with psoriasis re-
ceiving cytotoxic drug therapy
Arch.Derm. Vol. 91, 599 - 606 (1965)
9. Jörs, H.-J.
Dissertation, Frankfurt a.M., 1967
10. Klaschka, F.
Experimentelle Untersuchungen zum Antigen-Problem des
2,4-Dinitrochlorbenzol-Ekzems
Zschr. Haut-Geschl.-Krk. 42, 487 - 494 (1967)
11. Klaschka, F.
Tierexperimentelle Studien zum Kontaktekzem
II. Histologie der epicutanen 2,4-Dinitrochlorbenzol-
Hautreaktion bei "cutan" und "extracutan" sensibilisier-
ten Meerschweinchen
Arch.klin.exp.Derm. 224, 216 - 234 (1966)
12. Klaschka, F.
Tierexperimentelle Studien zum Kontaktekzem
V. Sensibilisierung und Desensibilisierung mit Epidermis-
2,4-Dinitrochlorbenzol-Konjugaten. Versuch einer Gesamt-
schau des experimentellen DNCB-Ekzems
Arch.klin.exp.Derm. 233, 329 - 346 (1968)

13. Kaplan, H.S., J.R. Eltringham and S.A. Rosenberg
Delayed hypersensitivity to dinitrochlorbenzone (DNCB)
in patients with malignant lymphomas
Clin.Res. 15, (132 (1967)

14. Klemm, D., G. Hoffmann und K. Musshoff
Quantitatives Verhalten von Plasmaproteinfaktoren unter
Radiojodinkorporation und Radiokobaltbestrahlung
Strahlentherapie 135, 437 (1968)

15. Klein, E.
Tumors of the skin
X. Immunotherapy of cutaneous and mucosal neoplasma
N.Y.St. J.Med. 68, No. 7, 900 - 911 (1968)

16. Landsteiner, K. and J. Jacobs
Studies on the sensitization of animals with simple che-
mical compounds II.
J.exp.Med. 64, 625 (1936)

17. Levin, A., E. Mc Donough, jr., D. Miller, Ch. Southam
Delayed hypersensitivity response in malignant disease
Ann.N.Y. Acad. Sci. 120, 400 - 409 (1964)

18. Lowney, E.
Attenuation of contact sensitization in man
J.invest.Derm. 50, 244 - 249 (1968)

19. Lytton, E., I. Hughes and A. Fulthroe
Circulating antibody response in malignant disease
Lancet 1, 69 - 72 (1964)

20. Mancini, G., J.P. Veerman, A.C. Carbonara and J.F. Heremans
A single radial diffusion method of the immunological quantitation of proteins
In Peeters, H.: Proc. XI. Col. Protides of biological fluids, S. 370
Elsevier Publication Company, Amsterdam- London-New York (1964)
21. Maibach, H. and W. Epstein
Immunologic responses of healthy volunteers receiving azathioprine (Imuran)
Int.Arch.Allergy 27, 102 - 109 (1965)
22. Maguire, H. and L. Ettore
Enhancement of dinitrochlorbenzene (DNCB) contact sensitization by cyclophosphamide in the guinea pig
J.invest.Derm. 48, 39 - 43 (1967)
23. Maguire, H. and H. Maibach
Effect of cyclophosphamide, 6-mercaptopurine, actinomycin D, and vincalkebolic acid on the acquisition of delayed hypersensitivity (DNCB contact dermatitis) in the guinea pig
J.invest.Derm. 37, 427 - 431 (1961)
24. Morton, D.I., C.H. Elkert, F.R. Eilher, F.C. Wood
Immunological aspects of neoplasia: A rational basis for Immunotherapy
Am.Int.Med. 74, 587 - 604 (1971)
25. Nathan, H.C., S. Bieber, G.E. Ellison and G.H. Hichings
Detection of agents which interfere with the immune response
Proc.Soc.exp.Biol. 107, 796 - 799 (1961)

26. Ratner, A., D. Waldorf and E. Scott
Alterations of lesions of mycosis fungoides lymphoma
by direct imposition of delayed hypersensitivity reactions
Cancer 21, No. 1, 83 - 88 (1968)
27. Rostenberg, A.jr., H.C. McCraney and S.M. Bluefarb
Immunologic studies in the lymphomablastomas II.
J.invest.Derm. 26, 209 - 216 (1956)
28. Rostenberg, A., and N.M. Kenof
Studies on ekzematosns sensitization
J.invest.Derm. 6, 201 - 215 (1945)
29. Santos, G.W., A.H. Owens and L.I. Sensenbrenner
Effecto of selected cytotoxic agents on antibody produc-
tion in man, a preliminary report.
Ann.N.Y. Acad.Sci. 114, 404 - 423 (1964)
30. Smith, J.G. and I.M. Kiem
Allergic contact sensitivity in the aged
J. Geront. 16, 118 - 119 (1961)
31. Sulzberger, M.B. and R.I. Bear
Sensitization to simple chemicals
J.invest.Derm. 1, 45 - 58 (1938)
32. Schwartz, R., J. Sacck and W. Dameshek
Effect of 6-mercaptopurine on antibody production
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 99, 164 - 167 (1958)
33. Southam, Ch.
Evidence of immunological reactions to autochthonous
cancer in man
Europ.J.Cancer 1, 173 - 181 (1965)

34. Solowey, A. and E. Rapaport
Immunologic response in cancer patients
Surg.Gynecol. and Obstet. 121, 756 - 760 (1965)
35. Turk, J.I.
Studies on the mechanism of action of methotrexate and
cyclophosphamide on contact sensitivity in the guinea
pig
Int.Arch.Allergy 24, 191 - 200 (1964)
36. Wolff-Eisener, A., Zit. bei Doerr; R.:
Die Immunitätsforschung Anaphylaxie II
Derm. Zbl. 10, 164 - (1907)
37. Wedroff, N.S. and P.A. Dolgoff
Über die spezifische Sensibilität der Haut einfachen
chemischen Stoffen gegenüber
Arch.Derm. und Syph. 171, 647 - 664 (1935)
38. Wedroff, N.S. und P.A. Dolgoff
Ein Beitrag zur Frage der Reaktionsfähigkeit der Haut
bei "chemischen" Ekzemen, aufgrund von Untersuchungen
bei ekzemkranken und gesunden Personen mittels der ob-
ligaten chemischen Reizmittel
Arch.Derm.Syph. 171, 641 - 646 (1935)

Lebenslauf

Am 31.8.1946 wurde ich, Brigitte Rüssmann, geb. Gustke, als Tochter des Speditionskaufmanns Horst Gustke und seiner Ehefrau Anna, geb. Mratschkowski, in Berlin geboren.

Am 2.7.1971 heiratete ich den Gerichtsreferendar Bernd-Michael Rüssmann.

Von 1953 - 1959 besuchte ich die Grundschule, 1959 - 1966 die Oberschule. Am 25.2.1966 bestand ich an der St. Ursula-Schule in Berlin-Zehlendorf das Abitur.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1966 an der Freien Universität Berlin und beendete es an ihr im Wintersemester 1971/72. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 16.2.1972.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistentin im Kinderkrankenhaus Wedding beschäftigt.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin

- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

